

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 3

L'HÉPATITE RHUMATISMALE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 19 JUILLET 1948

PAR

M^{ME} IMBERT BARKER

née à Alexandrie (Egypte), le 30 avril 1908

**POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION MÉDECINE)**

**Examineurs
de la Thèse**

MM. M. JANBON, Professeur, Président.

P. BOULET, Professeur.

P. RIMBAUD, Professeur.

A. BALMÈS, Agrégé.

Assesseurs

**MONTPELLIER
IMPRIMERIE CHARLES DEHAN**

1948

L'HÉPATITE RHUMATISMALE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 3

L'HÉPATITE RHUMATISMALE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 19 JUILLET 1948

PAR

M^{ME} IMBERT BARKER

née à Alexandrie (Egypte), le 30 avril 1908

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ
(MENTION MÉDECINE)

**Examineurs
de la Thèse**

MM. M. JANBON, Professeur, *Président*.

P. BOULET, Professeur.

P. RIMBAUD, Professeur.

A. BALMÈS, Agrégé.

} *Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1948

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur</i> .
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique et toxicologie	CRISTOL.
Physique médicale	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL.
Microbiologie	CARRERE.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales	PAGES.
Thérapeutique et clinique de maladies infect.	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BERT.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale	ROUX.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales	PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen</i> .
.....	BOULET.
Clinique chirurgicale	MASSABAU.
.....	LAPEYRE.
Clinique obstétricale	CADERAS DE KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIERE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge	CHAPTAL.
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	TRUC.
Clinique gynécologique	AIMES.
Clinique ophtalmologique	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale	TERRACOL.
Electro-radiologie	LAMARQUE.

Chargés de cours (Prof^s sans chaire) :

Anatomie	LAUX.
Histologie	GRANEL.
Propédeutique médicale	P. RIMBAUD.

Professeurs honoraires

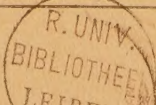
MM. BERTIN-SANS, CABANNES, GALAVIELLE, VIRES, VILLARD, GRYNFELTT, RICHE, JEANBRAU, L. RIMBAUD, BOUDET

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.		MM.	
Chimie.....	BENEZECH, <i>ch. f. ag.</i>	Neuro-chirurgie.....	GROS, <i>agrégé.</i>
Physiologie.....	LOUBATIERES, <i>agr.</i>	Clin. de la tuberc.....	VIDAL, <i>professeur.</i>
Anatomie pathol.....	CAZAL, <i>agrégé.</i>	Clin. gast-ent.....	BAUMEL, <i>prof.</i>
Pharmacologie.....	HARANT, <i>prof.</i>	Pathologie chir.....	LAPEYRIE, <i>agrégé.</i>
Pharmacol. et thér.....	SERRE, <i>agrégé.</i>	— — — — —	JOYEUX, <i>agrégé.</i>
Médecine expérim....	PASSOUANT, <i>ch. d. f.</i>	— — — — —	NEGRE, <i>agrégé.</i>
Pathologie médicale.	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	Chirurgie expérim....	COURTY, <i>ch. f. agr.</i>
— — — — —	BERT, <i>agrégé.</i>	Obstétrique.....	COLL. DE CARRERA, <i>agrégé libre.</i>
— — — — —	SERRE, <i>agrégé.</i>	Stomatologie.....	HOUPERT, <i>agrégé.</i>
Path. neurologique.	LAFON, <i>agrégé.</i>		
— respiratoire....	BALMES, <i>agrégé.</i>		

Agrégés en exercice

MM.		MM.	
Physiologie.....	LOUBATIERES.	Neuro-psychiatrie...	LAFON.
Chimie.....	BENEZECH, <i>ch. f. onc.</i>	Chirurgie.....	LAPEYRIE.
Médecine.....	BOUCOMONT.	—	JOYEUX.
—	SERRE.	—	NEGRE.
—	BALMES.	—	COURTY, <i>ch. f. onc.</i>
—	CAZAL.	Neuro-chirurgie...	GROS.
—	PASSOUANT, <i>ch. d. f.</i>	Odonto-Stomatol.	HOUPERT.



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MON FRÈRE

A MA TANTE ETHEL REES

A MA TANTE LADY LINA BARKER

A MON ONCLE SIR HENRY BARKER

Témoignage de ma reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

E. I.-B.

A LA MÉMOIRE DE MES MAÎTRES REGRETÉS

PROF. DUCAMP, PROF. VEDEL, PROF. FORGUE, PROF. ESTOR

A MON MAÎTRE, LE PROFESSEUR GIRAUD

DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

qui nous a toujours témoigné sa sympathie et apporté son aide à toutes les occasions douloureuses; je lui témoigne ici ma profonde gratitude.

A MON MAÎTRE, LE PROFESSEUR JANBON

qui m'a suggéré l'idée de ce travail, ma reconnaissance et ma respectueuse et sincère affection.

A MON MAÎTRE, LE PROFESSEUR BOULET

dont j'ai eu l'occasion d'apprécier, maintes fois, la bonté, ma très grande sympathie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. RIMBAUD

mon souvenir d'amicale camaraderie.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. BALMÈS

en souvenir de notre franche et sincère amitié.

A TOUS MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX
DE MONTPELLIER

E. I.-B.

L'HÉPATITE RHUMATISMALE

Parmi les déterminations viscérales de la maladie de Bouillaud, l'hépatite a été longtemps ignorée ou mise au second plan.

Devant certains accidents graves de la cure salicylée du R. A. A. et particulièrement de ses formes malignes polyviscérales, LUTEMBACHER en France et de nombreux auteurs américains ont attiré récemment l'attention sur la possibilité d'une atteinte hépatique primitive aggravée et révélée secondairement par la médication.

Dans la fièvre de Malte, l'hépatomégalie fut à l'origine des recherches de notre Ecole sur le foie méli-tococcique ; au contraire, dans la maladie de Bouillaud, le gros foie s'expliquant aisément par la myocardite et la sténose mitrale, ce furent les perturbations des grandes fonctions hépatiques, et au premier chef les fonctions anticétogène et sanguine, qui ont poussé les cliniciens à explorer systématiquement le foie par des épreuves fonctionnelles maintenant bien codifiées et par des examens microscopiques en série.

Nous avons voulu grouper dans ce travail les résultats de ces recherches à l'occasion de trois observations recueillies dans le service de notre maître, le professeur JANBON ; au cours de l'évolution de ces trois

maladies de Bouillaud, l'atteinte hépatique nous a paru constituer un des principaux facteurs de gravité, et sa connaissance nous permit d'orienter efficacement la thérapeutique.

Nous étudierons successivement les altérations des différentes fonctions hépatiques, en couplant l'exposé des signes cliniques et celui du syndrome biologique qui en constitue le fondement physio-pathologique, puis les lésions anatomiques, enfin la thérapeutique des maladies de Bouillaud, compliquées d'hépatite.

CHAPITRE I

OBSERVATIONS

Ces faits cliniques ont été recueillis dans le service de M. le professeur JANBON au cours de l'année 1948.

OBSERVATION N° 1. — J. S..., 19 ans.

— Paludisme et séjour de seize ans au Maroc.

— Les premières manifestations de maladie de Bouillaud consistèrent en une angine, des arthralgies et une pyrexie à 39°, qui cédèrent à un traitement salicylé de courte durée ; celui-ci fut interrompu en raison de l'apparition au quatrième jour du traitement d'épistaxis abondantes.

Au cours du premier mois de l'évolution une intolérance à plusieurs thérapeutiques, pénicilline, extrait de foie en particulier, se manifesta sous forme d'accès pseudo-palustres quotidiens.

Vue au cinquantième jour de la maladie, le 15 décembre 1947, à l'entrée dans le service, la malade était fébrile (38°), cachectique (poids : 27 kgr.) ; on notait des manifestations uniquement viscérales de maladie de Bouillaud :

— au premier plan, une péricardite, objectivée par un frottement, un élargissement de l'ombre cardio-vasculaire qui est immobile et la présence d'un liquide sérofibrineux à la ponction du péricarde ; une inoculation de ce liquide au cobaye en vue de la recherche du bacille de Kock fut négative ;

— une hépatomégalie : le foie débordait de quatre centimètres le rebord costal sur la ligne mamelonnaire ;

— et une splénomégalie.

— Pas de signes d'insuffisance cardiaque.

Les recherches humérales pratiquées furent les suivantes :

Vitesse de sédimentation globulaire au Westergreen :
96 mm. horaire ;

Fibrinémie : 2 gr. 80 ;

Prothrombinémie : 100 % de la normale.

Une cure salicylée à doses modérées : 6 gr. *per os* et 2 gr. par voie veineuse par vingt-quatre heures, fut entreprise. La fièvre tomba immédiatement, mais, quatre jours après le début de la thérapeutique, deux ordres de complications survinrent et obligèrent à interrompre la cure salicylée :

1^o un érythème polymorphe généralisé avec participation des muqueuses conjonctivales, buccales et génitales, qui se couvrirent en deux jours de vésicules puis d'ulcérations très douloureuses ;

2^o un syndrome hémorragique profus caractérisé par un purpura thoracique et abdominal, par des hémorragies buccales et conjonctivales, par une hémorragie intra-péricardique.

Le signe du lacet était très positif, le temps de saignement normal, le temps de coagulation de 10 minutes ; le nombre des plaquettes de 160.000 ; mais le taux de prothrombine était tombé à 10 % de la normale (méthode de Quick). Le taux de globules rouges était tombé à 1 million 600.000 ; on ne notait pas d'éosinophilie ; il n'existait aucun signe humoral d'acidose salicylée : réserve alcaline : 55 cm³ de CO².

Cet état alarmant s'améliora rapidement après l'arrêt du traitement salicylé et à la suite de l'administration de hautes doses de vitamine K et de deux transfusions de sang frais.

Après quatre mois d'évolution au total, la guérison fut obtenue sans séquelles endocardiques ; la température se maintint à la normale en l'absence de tout traitement, et l'épanchement péricardique se résorba complètement ; la malade prit rapidement 25 kgr., et elle se porte actuellement très bien.

OBSERVATION N° 2. — Ing..., 23 ans.

— Ictère catarrhal à 18 ans.

— Polyarthrite fébrile (température oscillant entre 38° et 39°) au cours des mois d'octobre et de novembre 1947.

— Début décembre 1947, l'apparition d'une corticopleurite bilatérale et d'une péricardite motivèrent la prescription de salicylate de soude à la dose de 12 grammes *per os* et de 2 grammes par voie veineuse.

Quarante-huit heures après le début de ce traitement, qui avait entraîné immédiatement l'apyrexie, apparut un

syndrome hémorragique grave caractérisé par :

- des épistaxis abondantes, que plusieurs tamponnements ne purent maîtriser ;
 - des hémorragies du fond de l'œil.
 - On notait par ailleurs une albuminurie sans cylindrurie, un œdème malléolaire et pré tibial et une azotémie de 1 gr. 20.
 - Pas de signes d'acidocétose ; pas d'acétone dans les urines ; réserve alcaline : 50 cm³ de CO².
 - Les recherches humorales montrèrent qu'il s'agissait d'une maladie de Bouillaud en pleine évolution :
 - Vitesse de sédimentation globulaire horaire : 146 mm. (Westergreen) ;
 - Fibrinémie : 13 gr. par litre.
 - Les troubles de la crase sanguine étaient importants :
 - temps de coagulation : 30 minutes ;
 - temps de saignement : 65 minutes ;
 - prothrombinémie : 20 % de la normale (méthode de Quick).
 - Une exploration fonctionnelle hépatique fut pratiquée :
 - la réaction de Takata était positive ++ ;
 - à l'épreuve de galactopexie, on notait le passage du galactose dans les urines à la douzième heure.
- Un traitement par transfusion de sang frais et vitamine K injectable à la dose de 10 milligrammes par jour fut mis en œuvre ; mais le salicylate de soude fut maintenu à la dose de 2 gr. intra-veineux et de 6 gr. par voie buccale.

Après deux jours l'épistaxis était stoppée ; les temps de coagulation en tubes de Hayem et le temps de Quick

étaient revenus à la normale.

En deux mois d'évolution on vit s'éteindre progressivement, et semble-t-il grâce au traitement salicylé maintenu sans arrêt, toutes les manifestations de la maladie de Bouillaud : dans l'ordre : rénale, pleurale, articulaire et péricardique.

Aucun accident hémorragique ne se produisit à nouveau, bien que le salicylate de soude soit maintenu et que la vitamine K ne soit pas administrée.

OBSERVATION N° 3. — Pel... Bernard, 10 ans.

Première atteinte de maladie de Bouillaud à 4 ans, ayant laissé une maladie mitrale. Brèves poussées articulaires fluxionnaires annuelles avec angine.

Depuis décembre 1947, l'enfant présente des arthralgies multiples, une température instable oscillant entre 37°5 et 38°, non influencées par un traitement salicylé à la dose de 5 gr. par jour *per os* irrégulièrement suivi.

Le 15 février, apparaît une érythème circiné discoïde thoracique, qui s'efface en cinq jours ; la température s'élève progressivement jusqu'à 39°, tandis qu'une dyspnée permanente s'installait.

Le 24 février 1948, à son entrée dans le service, le petit malade était dyspnéique (10 mouvements par minute), cyanosé ; les bruits du cœur étaient très sourds, un bruit de galop et un souffle intense holo-systolique étaient perçus sur toute l'étendue de l'aire précordiale ; on notait un léger frottement péricardique présternal.

— T. A. : 8-4.

— Pas de signes pleuraux.

— Oligurie : 200 cm³. Azotémie : 0 gr. 50.

— *Foie volumineux*. Son bord inférieur atteint la ligne ombilicale ; il est douloureux.

— Pas d'œdème malléolaire.

La réserve alcaline est de 55,7 cm³ de CO² ; la sédimentation globulaire est accélérée : 100 mm/horaire :

— le temps de saignement est de 2 minutes ;

— le temps de coagulation est de 10 minutes ;

— le signe du lacet est négatif ;

— le taux de prothrombine sanguine est abaissé, il est de 30 % de la normale.

Devant ces signes de rhumatisme cardiaque malin, le traitement salicylé est intensifié : 6 gr. *per os* et 2 gr. par voie veineuse.

Le lendemain : épistaxis abondantes, chute de la prothrombine sanguine à 10 % de la normale.

Et, le 26 février 1948, le décès survenait dans un tableau d'asystolie pulmonaire aiguë.

CHAPITRE II

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Nous étudierons successivement l'hépatomégalie et les perturbations des différentes fonctions du foie dans le rhumatisme articulaire aigu.

I. - L'hépatomégalie

Elle est exceptionnelle au cours des maladies de Bouillaud de l'adulte jeune et de l'adolescent.

Elle est par contre la règle dans les formes malignes, polyviscérales du rhumatisme articulaire aigu, habituellement rencontrées chez des enfants de 5 à 10 ans.

Il s'agit alors d'un foie lisse, ferme, douloureux, souvent très volumineux, descendant dans la fosse iliaque droite ; il apparaît dès le début de l'évolution et il augmente régulièrement de volume.

GRENET signale cette hépatomégalie dans quatre cas de formes suraiguës de R. A. A. sur les sept cas présentés, et dans tous les cas de formes malignes étudiées (36) (référence n° 3).

Nous l'avons nous-même constatée dans deux cas sur trois.

Dans l'observation n° 1, l'hypertrophie était modérée, le bord inférieur du foie dépassait de deux centimètres le rebord costal sur la ligne mamelonnaire ; elle coexistait avec une splénomégalie, qui avait un moment orienté le diagnostic vers le paludisme, d'autant que la malade arrivait du Maroc.

Dans notre observation n° 3, il s'agissait d'une forme de rhumatisme malin, chez un enfant de 10 ans ; le foie était très volumineux, il atteignait la ligne ombilicale.

Telles sont les constatations cliniques. Comment les interpréter ?

Il est indiscutable qu'on peut dans de nombreux cas de maladie de Bouillaud rapporter l'hépatomégalie à la stase, elle-même secondaire à une myocardite et à une sténose-mitrale ; cependant, bien souvent, ces facteurs mécaniques ne suffisent pas à l'expliquer.

C'est ainsi que KRÉMAR (réf. n° 2) a vu une hépatomégalie avec ictère et une chorée évoluer conjointement, précédant de deux mois les signes d'endocardite.

• D'autre part, l'hépatomégalie est parfois hors de proportion avec l'insuffisance cardiaque : elle existe parfois en dehors de tout signe de défaillance cardiaque, comme c'est le cas dans notre observation n° 1.

Par ailleurs, il n'est pas rare de voir que le gros foie subsiste après un traitement tonocardiaque bien conduit qui fait disparaître dyspnée et œdème, alors qu'il n'y a pas encore de cirrhose.

Enfin il est remarquable de voir la fièvre et le gros foie céder simultanément à une cure salicylée.

Tous ces faits plaident en faveur d'une atteinte du parenchyme hépatique par la maladie rhumatismale, d'une véritable hépatite ; nous verrons que l'étude anatomique viendra confirmer ce point de vue.

Par quel mécanisme l'hépatite entraîne-t-elle une hépatomégalie ? LUTEMBACHER a fourni récemment une explication, qui paraît vraisemblable (réf. n° 15).

On sait que le foie est un réservoir d'acides aminés ; ceux-ci sont métabolisés et transformés en ammoniac et en acides α cétoniques ; cette fonction ammonio-productrice serait électivement touchée dans le foie rhumatismal ; il en résulte une accumulation anormale d'acides aminés.

Or, ces amino-acides sont fragiles, et, par simple décarboxylation, ils se transforment en la base correspondante ; c'est ainsi que l'histidine donne naissance à l'histamine. Normalement, ces bases aminées, en petite quantité, sont oxydées, sont conjuguées au soufre par le foie sain, ce qui leur enlève toute nocivité ; dans le cas particulier du foie rhumatismal, elles sont libérées dans l'organisme.

L'histamine ainsi en excès a une action vaso-dilatatrice sur les capillaires et vaso-constrictive élective sur les veines ; dans le choc histaminique elle détermine une chute de la tension artérielle en réalisant une oblitération des veines efférentes des vaisseaux hépatiques, en agissant sur le sphincter développé autour des veines sus-hépatiques ; elle établit de la sorte un barrage qui bloque 60 % de la masse sanguine dans le foie.

De plus, elle modifie la perméabilité des endothéliums, elle favorise l'extravasation du plasma et ouvre

les vastes réservoirs veineux caves ainsi que les espaces lacunaires.

LUTEMBACHER émet l'hypothèse de l'hépatomégalie rhumatismale secondaire à une libération excessive d'histamine par un foie lésé ; il apporte une preuve en faveur de cette théorie ; il a en effet obtenu la réduction spectaculaire d'une hépatomégalie rhumatismale par des injections de tyramine intra-veineuses aux doses de 5 à 10 milligrammes ; cette technique ne doit être utilisée qu'en l'absence de toute insuffisance cardiaque, ou après rétrocession de celle-ci par les toni-cardiaques en raison de l'action*dépressive de la tyramine sur le myocarde.

II. - La fonction biliaire

Elle est exceptionnellement troublée au cours de la maladie de Bouillaud et, pour LUTEMBACHER, elle resté le plus souvent intacte.

Cependant KRÉMAR (réf. n° 2) a observé le développement de signes d'hépatite : gros foie, ictère avec élévation de la bilirubine directe dans le sang, passage de pigments biliaires et d'urobiline dans les urines, et hyperpigmentation des selles, au cours du R. A. A. et habituellement au point culminant de la maladie ; ces signes ont régressé spontanément après deux à quatre semaines ; l'auteur élimine l'insuffisance cardiaque et la coïncidence d'une hépatite épidémique : il incrimine nettement le rhumatisme articulaire aigu, sans avoir cependant de preuve histologique.

Par contre, BUTT et ses collaborateurs (réf. n° 8) ont dosé la bilirubine sanguine suivant la méthode colorimétrique de VAN DEN BERGH, chez 56 malades atteints de R. A. A., dont 22 seulement étaient fébriles ; tous étaient traités par le salicylate de soude à des doses variant entre 3 gr. 2 et 10 gr. *per os*.

Le taux de bilirubine sanguine était resté normal dans tous les cas.

On peut donc se ranger à l'avis de LUTEMBACHER, et considérer comme exceptionnelle l'altération de cette fonction dans la maladie de Bouillaud.

III. - Le métabolisme hydrique

On sait le rôle que joue le foie dans les échanges hydriques ; il intervient en réglant le coefficient lipocylique des tissus, rapport $\frac{\text{cholestérol}}{\text{acides gras}}$

c'est essentiellement dans le foie que s'effectue la synthèse de protides sanguins et le quotient albumineux,

rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$

dont dépend la pression oncotique ou pression osmotique des protéines, est souvent profondément modifiée chez les hépatiques ; enfin LOEPER attribue à la libération d'un excès d'histamine par un foie déficient, suivant le mécanisme déjà envisagé, les œdèmes des hépatiques.

Il n'est pas impossible que certains œdèmes apparus au cours de l'évolution de la maladie de Bouillaud, en dehors de toute défaillance cardiaque et de toute participation rénale, soient conditionnés par une hépatite.

De tels faits sont cependant rares et, à notre connaissance, aucune recherche dans ce sens ne fut faite.

D'autre part, une myocardite ou une néphrite rhumatismale peuvent fort bien expliquer l'apparition d'œdème, d'oligurie, d'ascite au cours d'une maladie de Bouillaud, et il est difficile de déceler quelle est la part du foie dans ces troubles du métabolisme hydrique.

IV. - La fonction glycogénique

On sait que le foie exerce vis-à-vis des monosaccharides, qui lui arrivent par la veine porte, une certaine fonction d'arrêt, de fixation ; ces glucides alimentaires constituent la source la plus importante de glycogène hépatique.

Cette fonction glycogénique peut être étudiée avec précision par l'épreuve des concentrations galactosuriques fractionnées de N. FIESSENGER, F. THIEBAUT et DIERYCK, le galactose étant de tous les oses celui dont le métabolisme dépend essentiellement de la cellule hépatique.

LUTEMBACHER a utilisé cette épreuve dans un grand nombre de maladies de Bouillaud ; il a fait les constatations suivantes (réf. n° 16).

1° Les courbes observées sont de deux types :

— soit courbe avec concentrations proximales élevées :

		SUJET NORMAL
I (8 h à 10 h)	10 à 15 gr. p. 1000	6 p. 1000
II (10 à 12)	5 gr. p. 1000	1,5 —
III (12 à 18)	0 gr. p. 1000	0 —
IV (18 à 8 h)	0 gr. p. 1000	0 —

une telle courbe est caractéristique des hépatites aiguës pures sans insuffisance cardiaque ;

— soit courbe d'élimination dite « en échelons » :

I.	15 à 16 gr. p. 1000
II.	4 à 18 gr. —
III.	3 à 16 gr. —
IV.	3 à 10 gr. —

rencontrée dans les hépatites scléreuses et les hépatites avec stase.

2^o Avant toute thérapeutique, une *galactosurie initiale* peut révéler une hépatite :

— elle est, en règle générale, normale dans les polyarthrites simples sans localisations viscérales ;

— elle est troublée le plus souvent dans les polyarthrites fébriles avec endocardite au début sans stase hépatique ;

— elle est du type « en échelon » dans les hépatites rhumatismales avec stase par myocardite.

3^o La *médication salicylée* a une action variable sur cette fonction hépatique :

chez les sujets à *galactosurie initiale normale*, la médication salicylée intensive ne modifie pas la galactosurie, elle est très bien tolérée ; il est exceptionnel que des sujets ayant un foie normal présentent de l'acétonurie au cours du traitement.

Cependant, après des traitements intensifs prolongés, on peut observer des galactosuries et des acétonuries tardives dites « de saturation » par épuisement des réserves glucidiques du foie, qui disparaissent avec l'arrêt du traitement.

une *galactosurie initiale anormale* peut disparaître avec une cure salicylée bien réglée ;

enfin, éventualité fréquente : le *traitement salicylé* aggrave une *galactosurie initiale* déjà anormale et fait

apparaître une acétonurie ; il faut alors diminuer les doses de salicylate et se fixer à la dose utile et inoffensive ;

— l'antipyrine est habituellement mieux tolérée au cours de l'hépatite rhumatismale

Les conclusions de LUTEMBACHER concernant l'emploi de cette méthode dans la maladie de Bouillaud sont les suivantes :

a) l'épreuve de galactosurie provoquée permet de dépister avant tout traitement salicylé une *hépatite latente* qui est la règle dans les formes polyviscérales et dans les myocardites avec stase ;

Elle apporte donc la preuve de la localisation hépatique du virus rhumatismal ;

b) au cours du traitement, elle permet d'apprécier, par des instantanés hépatiques, la tolérance de l'organisme vis-à-vis d'une thérapeutique hépato-toxique ; associée à la recherche de l'acétone urinaire, elle permet de prévoir une acidocétose et de la prévenir par une répartition judicieuse des doses de médicament ; elle est un guide indispensable pour la conduite du traitement ;

c) elle permet d'attester la guérison de l'hépatite sous l'action du salicylate ou de l'antipyrine.

D'autre part, LUTEMBACHER a montré que souvent l'hépatite rhumatismale coexistait avec une *pancréatite* ; il faut soupçonner celle-ci lorsque, à une épreuve de galactosurie provoquée, s'ajoutent une glycosurie, une hyperglycémie, une épreuve d'hyperglycémie provoquée positive, et surtout une intolérance persistante au salicylate. Il faut alors avoir recours à l'insuline,

substance glycogéno-formatrice par excellence, qui accroîtra la tolérance au salicylate.

Ainsi la fonction glycogénique du foie est électivement touchée au cours de la maladie de Bouillaud, soit par une hépatite simple, soit par une hépato-pancréatite, soit enfin par une double atteinte inflammatoire et toxique (médicamenteuse) du foie.

L'épreuve de galactopexie nous renseigne exactement sur l'état du foie avant et pendant le traitement.

V. - Le rôle du foie

dans la régulation de l'équilibre acidobasique et l'acidocétose rhumatismale

L'acidose est une des plus graves complications qui puisse survenir au cours de la maladie de Bouillaud ; longtemps attribuée au salicylate de soude seul, il semble qu'à la lumière des travaux de LOEPER et de ceux de LUTEMBACHER, elle relève des lésions hépatiques ou hépato-pancréatiques réalisées par la maladie.

a) Le rôle du foie dans la régulation de l'équilibre acido-basique.

Cette question a été remarquablement exposée dans le rapport de LOEPER, VARAY et COTTET (réf. n° 17)¹ sur la réserve alcaline dans les maladies du foie.

Le foie joue le rôle de tampon vis-à-vis de tous les acides : d'abord par le sang hépatique, dont la masse est énorme surtout au cours de la digestion, et qui agit par son hémoglobine, ses protéines, ses bicarbonates ; le parenchyme hépatique contient à des taux élevés des sels de soude et de potasse ; enfin, au cours de la genèse de l'urée, à partir des acides aminés, l'ammoniaque est mise en liberté ; celle-ci peut saturer les acides sur place et protéger ainsi la réserve alcaline ; on peut donc considérer le foie comme une véritable « forteresse alcaline » suivant l'expression de LOEPER.

MEERSSEMAN (réf. n° 19) attribue à l'insuffisance de la fonction protéique du foie, la chute de la réserve alcaline chez les herbivores porteurs de lésions hépatiques : un déficit de la désamination des acides aminés entraîne le passage en nature dans la circulation générale des amino-acides non disloqués.

En fait, l'acidose hépatique est une acidocétose, et c'est elle qu'il faut expliquer.

Le foie est le lieu de formation et de destruction des corps cétoniques : acides hydroxybutyriques, acide acétyl acétique et acétone.

α) LA CÉTOGÉNÈSE INTRA-HÉPATIQUE. — Les corps cétoniques résultent du catabolisme intra-hépatique des acides aminés et des acides gras.

La désamination des acides aminés aboutit à la formation d'ammoniaque et d'acides α cétoniques ; certains de ces acides α cétoniques se transforment en glucose dans le foie ; d'autres, ceux qui résultent de la désamination de la tyrosine, de la leucine, de l'iso-leucine et de la phénylalanine, dits acides aminés cétoformateurs, engendrent les corps cétoniques.

D'autre part, les corps cétoniques constituent le terme-ultime du catabolisme par β oxydation des acides gras saturés à nombre pair.

β) LA CÉTOLYSE INTRA-HÉPATIQUE. — Ces corps cétoniques sont ensuite détruits, oxydés par l'organisme tout entier ; mais le foie prend une part active et primordiale dans ce processus de détoxication.

DOKEN et WAKERMANN considèrent que c'est grâce au glycogène que le foie peut opérer cette destruction ; les mutations glycogéniques libèrent de l'oxy-

gène, et c'est cet oxygène qui intervient dans la cétolyse.

De même les réactions de β oxydation des acides gras et de désamination ne s'effectuent correctement qu'en présence d'un taux suffisant de glycogène hépatique.

Ainsi la combustion complète des acides gras et des acides aminés est intimement liée au métabolisme normal des glucides, comme s'il s'agissait de réactions couplées.

On peut donc considérer la glycopexie et la glycogénogenèse hépatique comme les meilleurs éléments de défense de l'organisme contre l'acidocétose.

Il n'est dès lors pas surprenant de déceler une baisse de la réserve alcaline au cours des affections hépatiques. Pour LOEPER, une réserve alcaline basse résulte d'une altération de la cellule même du foie, et c'est particulièrement au cours des hépatites graisseuses que l'on constate une acidose.

Nous avons déjà vu que l'insuffisance de la glycopexie hépatique et donc de la glycogénogenèse était fréquente et précoce au cours de la maladie de Bouillaud ; c'est ce déficit de glycogène hépatique qui sera à l'origine de l'acidocétose rhumatismale.

b) L'acidocétose rhumatismale.

1^o *Les signes cliniques* de l'acidocétose rhumatismale sont les mêmes que ceux de l'acidose diabétique.

— les troubles digestifs sont les plus précoces : anorexie, épigastralgies, nausées, vomissements, amenant une véritable intolérance gastrique ; l'haleine prend une odeur acétonique ;

— les signes nerveux sont impressionnants : tantôt le malade est somnolent, obnubilé, ne répondant pas aux questions ; parfois, il présente une agitation intense avec carphologie, hallucinations, délire aigu, et l'aspect clinique est celui d'un grand délire alcoolique ;

— à cette période de pré-coma le rythme respiratoire revêt un type bien spécial : *c'est la dyspnée de Kussmaül* ; c'est une respiration à quatre temps égaux entre eux, l'inspiration bruyante et l'expiration brusque, brève, sont séparées par des pauses d'égale durée. La fréquence respiratoire est le plus souvent accrue ;

— enfin, fait remarquable chez un cardiaque, ce type de dyspnée ne s'accompagne d'aucune gêne ou angoisse, et le malade reste immobile, allongé en décubitus dorsal.

En vingt-quatre à quarante-huit heures s'installe le coma qui est un coma profond, flaccide, sans accident convulsif : le malade se déshydrate rapidement et l'évolution spontanée se fait vers la mort en un à deux jours.

2^o Les signes humoraux :

— *dans les urines* : la réaction de Legal, très sensible, décèle souvent les corps cétoniques dans les urines avant l'apparition de tout signe clinique d'acidose ; c'est une réaction précoce et sûre, qui est mise par LUTEMBACHER sur le même plan que l'épreuve de galactosurie provoquée pour déceler une atteinte hépatique en cours de traitement et pour rechercher la tolérance du malade au médicament ; elle doit être d'un usage courant dans la maladie de Bouillaud comme dans le diabète ;

— le dosage des corps cétoniques révèle un taux de plusieurs dizaines de grammes par litre ;

— l'acidité urinaire est augmentée ; la résistance à l'alcalinisation par ingestion de bicarbonate de Na en témoigne ; normalement, 10 gr. de bicarbonate de soude permettent d'alcaliniser les urines ; en cas d'acidose, 30 ou 40 gr. sont nécessaires.

— l'ammoniurie, qui est normalement de 2 à 3 gr. par vingt-quatre heures, s'élève à 5 gr., 10 gr. par jour.

Dans le sang :

— *la réserve alcaline*, qui est normalement de 60 cm³ de CO², tombe à 30 ou à 15 ; elle apporte la preuve indiscutable de l'acidose ; elle permet surtout de porter un pronostic, car au-dessous de 15 volumes la guérison est exceptionnelle.

La chlorémie s'abaisse. Et le rapport chloré/érythroplasmatique, qui est normalement de 0,50, diminue ; ces modifications ont moins de valeur et sont plus tardives que la chute de la réserve alcaline.

3° *Les circonstances d'apparition des acido-cétoses rhumatismales.* — Dans la règle, c'est au cours du traitement intensif salicylé de rhumatismes malins, évolutifs, avec atteinte polyviscérale, qu'on voit survenir de tels accidents ; c'est ainsi que les 10 cas d'intoxication salicylée rapportés par HERRERA RAMOS (cités par LUTEMBACHER) étaient apparus entre le septième et le vingtième jour et après des doses totales de salicylate de soude variant entre 114 gr. et 480 gr.

Mais, en particulier chez les enfants, l'intoxication peut survenir après des doses relativement faibles de salicylate, même lorsque celles-ci sont associées au bicarbonate de soude.

LANGMEAD (cité par LUTEMBACHER) relate des acidoses après des doses de 36 gr. en huit jours, de 18 gr. en cinq jours, de 7 gr. en quatre jours, de 12 gr. en un jour, de 12 gr. en quatre jours, de 27 gr. en quatre jours ; doses modérées même pour des enfants.

L'alcoolisme et le diabète prédisposent nettement à l'acidocétose au cours de la maladie de Bouillaud, à la suite de doses faibles de médicament.

Enfin LUTEMBACHER rapporte huit observations d'acidocétoses rhumatismales graves primitives, apparues avant tout traitement ; dans sept cas, la guérison put être obtenue par un traitement prudent par l'antipyrine où le salicylate de soude.

Dans un cas, la mort survint malgré un traitement par l'antipyrine et l'insuline glucose ; le foie et le pancréas présentaient des lésions de dégénérescence importantes.

L'acidocétose peut donc apparaître au cours du R. A. A., avant tout traitement salicylé ou après des doses faibles de médicament ; elle paraît conditionnée dans ces cas par une altération hépatique rhumatismale.

Dans les autres cas, un état de fragilité hépatique, préalable créé par la maladie, est entretenu et aggravé par la thérapeutique.

4° *Diagnostic de l'acidocétose rhumatismale.* — Il importe de ne pas attribuer à l'acidose des troubles qui résultent directement de l'action du salicylate sur certains organes ou sur le système nerveux :

— les vomissements et nausées par hyperacidité gastrique, qui disparaissent avec le bicarbonate ;

— la dyspnée passagère qui suit les injections intra-veineuses ;

— surtout certains accidents observés avec des doses fortes de salicylate par voie buccale : délire salicylé avec parfois agitation, hallucinations visuelles ou auditives ;

— surdité, bourdonnements d'oreille, vertiges.

Ces troubles ne s'accompagnent pas d'acétonurie, ni de baisse de la réserve alcaline.

5° *L'interprétation de l'acidocétose rhumatismale.* — Nous avons vu qu'elle était certainement d'origine hépatique et qu'elle était liée à une diminution du glycogène hépatique.

Est-elle liée à la maladie ou est-elle secondaire à la thérapeutique salicylée comme la succession des faits observés en clinique semble l'indiquer ?

L'action nocive sur le foie du salicylate de soude est connue. LOEPER a utilisé son action dépressive sur la réserve alcaline pour en faire un test d'insuffisance hépatique (réf. n° 18).

Il fait ingérer 5 gr. de salicylate de soude par jour pendant deux jours ; chez les sujets normaux, une chute de la réserve alcaline de 4, 5, 6 volumes se produit ; chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique, l'abaissement est de 8, 9, 14 volumes.

Comment expliquer cette action ?

Pour MULLER, le salicylate inhiberait la fonction glycogénique par réduction de l'activité diastasique des cellules trabéculaires.

Pour RAMOS, le salicylate provoquerait un hyperfonctionnement hépatique qui épuiserait les réserves de glycogène.

En fait, il semble que l'élimination du salicylate de soude exige sa conjugaison avec le glyco-colle et l'acide

glycuronique : le glycocole est un acide aminé générateur de glycogène ; l'acide glycuronique dérive directement du glucose ou des réserves de glycogène.

Le salicylate intervient donc comme un spoliateur du glycogène hépatique ; c'est par là qu'il favorise l'acidocétose.

De plus, au cours de l'acidose, il se produit un collage du salicylate de soude aux albumines du sérum, qui gêne la détoxication hépatique et ralentit l'élimination urinaire ; l'action nocive du salicylate est de ce fait prolongée.

Cependant, il est expérimentalement démontré que le salicylate de soude seul ne peut entraîner de modifications notables de la réserve alcaline chez l'homme et les carnivores, même à des doses massives : les protéides alimentaires fournissant l'ammoniaque nécessaire à l'élimination des acides et permettant une ammoniurie vicariante.

Au cours du rhumatisme, la résistance de l'homme à l'action du salicylate est remarquable, et les grands accidents d'acidocétose sont rares par rapport au grand nombre de R. A. A. traités par le salicylate.

Et LUTEMBACHER conclut : « Pour expliquer l'apparition de l'acidocétose, on a incriminé les doses massives utilisées ou trop longtemps prolongées, le défaut d'élimination rénale, la constipation, la voie d'introduction, l'absence de bicarbonate de soude. En fait, aucun de ces facteurs ne peut expliquer l'apparition des accidents ; un seul point reste acquis : la nécessité d'une fragilité hépatique préalable ».

VI. - La fonction vasculo-sanguine du foie les hémorragies dans la maladie de Bouillaud et leur pathogénie

De nombreux auteurs ont signalé des *hémorragies* dans la maladie de Bouillaud ; par ordre de fréquence, *l'épistaxis* doit être mise au premier plan, elle est souvent isolée, mais d'une abondance extrême, ne cédant pas aux tamponnements répétés et amenant un état d'anémie marquée, comme dans nos observations n° 2 et n° 3 ; on a constaté également des hémorragies gingivales, sous-conjonctivales. SAUBESTY, dans sa thèse, rapporte une hémorragie méningée mortelle (réf. n° 4). Nous avons constaté une hémorragie intra-péricardique et des hémorragies du fond de l'œil.

Le purpura est souvent noté : il est rarement isolé et coexiste avec un syndrome hémorragique diffus.

Par contre, rares sont les hémoptysies, les hémorragies digestives, les métrorragies et ménorragies.

Les *conditions d'apparition* de ce syndrome hémorragique sont variables :

— il s'agit, dans la grande majorité des cas, de rhumatismes évolutifs, fébriles, à déterminations poly-viscérales ;

— les hémorragies peuvent survenir en dehors de toute thérapeutique salicylée, comme dans l'observation n° 1 de SAUBESTY (réf. n° 4), et guérir en cours de salicylathérapie ;

— le plus souvent, c'est la cure salicylée instituée à hautes doses qui déclenche le syndrome hémorragique, vers le deuxième ou le quatrième jour du traitement, alors que les doses sont efficaces sur la température : ce fut le cas dans nos observations n° 1 et 2.

Parfois, il existe alors associés de petits signes d'intolérance au salicylate de soude, vomissements, œdème de la face, éruption ; l'arrêt de la cure salicylée ou la diminution des doses stoppe les hémorragies.

La recherche des *tests vasculo-sanguins* au cours de ces syndromes donne des résultats variables : tantôt le temps de coagulation est très allongé, ainsi que le temps de saignement, alors que le signe du lacet est négatif ;

— tantôt on observe un signe du lacet positif, alors que les temps de saignement et de coagulation sont normaux.

Le chiffre des plaquettes est habituellement normal et le caillot se rétracte dans les délais habituels.

Mais il est un stigmate sur lequel les auteurs anglo-américains ont justement insisté en raison de sa quasi constance dans les syndromes hémorragiques de la maladie de Bouillaud, c'est l'*hypoprothrombinémie* : celle-ci est appréciée par la méthode mise au point par QUICK, qui consiste à mesurer le temps de coagulation du plasma oxalaté auquel on ajoute successivement un excès de thromboplastine et du chlorure de calcium : le temps ainsi obtenu est extrêmement bref, de l'ordre de 15 à 20 secondes, et il ne dépend que du taux de la prothrombine sanguine. Cette hypoprothrombinémie a été constatée au cours des syndromes hémorragiques de la maladie de Bouillaud par SHEPARD et SHAPIRO

(réf. n° 6), par YORK et FISHER (réf. n° 14), par GLASBROOK et COOKSON (réf. n° 13) : nous l'avons nous-même retrouvée dans nos trois cas.

Deux points sont à noter concernant les hémorragies par hypoprothrombinémie : tout d'abord une chute de prothrombine sanguine peut fort bien coexister avec un temps de coagulation normal : 8 pour 100 de la prothrombine suffisent pour assurer une coagulation dans des délais normaux.

Ensuite, il faut une chute de la prothrombine sanguine notable pour expliquer un syndrome hémorragique : la zone critique est de 20 à 25 pour 100 de la normale ; l'hypoprothrombinémie peut même rester latente.

Quelle est l'origine de cette hypoprothrombinémie ? Là encore se pose le même problème qu'en présence de l'acidocétose rhumatismale : est-ce la maladie ou est-ce le médicament qui est en cause ?

Les auteurs sont loin d'être d'accord sur ce point et leurs vues sont fort divergentes ; avant d'exposer et de discuter leurs arguments, nous donnerons un bref aperçu sur la nature et le métabolisme de la prothrombine.

La prothrombine est une euglobine présente dans le plasma ; elle est constituée de molécules de protéines volumineuses, inertes, inactives ; le premier temps de coagulation consistera en sa conversion en thrombine active par scindage protéolytique en molécules plus petites par la thromboplastine, ferment cellulaire, suivant le schéma :

prothrombine + thromboplastine + calcium $\rightarrow$ thrombine.

La thrombine elle-même dénature le fibrinogène soluble et le transforme en fibrine insoluble :

thrombine + fibrinogène $\rightarrow$ fibrine.

L'élaboration de la prothrombine s'effectue dans le foie ; SMITH, WARNER et BRINKOUS ont démontré que les accidents hémorragiques survenant après intoxication chloroformique ou phosphorée, qui entraînent une dégénérescence massive du foie, étaient dus essentiellement à l'hypoprothrombinémie considérable (moins de 5 % de la normale) qui s'installe beaucoup plus précocement que la fibrinopénie, à laquelle on attribuait depuis DOYEN ces hémorragies.

Le foie joue donc un rôle essentiel dans la synthèse de la prothrombine.

Cette synthèse nécessite la présence de vitamine K (dérivée de la naphthoquinone) à dose infime dans le foie ; or, la vitamine K, vitamine lipo-soluble, ne peut être absorbée qu'en présence de sels biliaires dans l'intestin.

D'autre part, le Dicoumarol (méthylène bis-dihydroxycoumarine) s'oppose à l'utilisation de la vitamine K par la cellule hépatique pour la synthèse de la prothrombine : action antivitaminique.

Ainsi on peut, d'après ces notions, classer les hypoprothrombinémies en deux grands groupes :

— celles qui sont intimement liées, à un *défaut d'absorption* intestinale de la vitamine K ;

— celles qui résultent d'un défaut d'utilisation de la vitamine K par le foie, d'une *absence d'élaboration de prothrombine*, celle-ci pouvant être elle-même secon-

daire, soit à un blocage de la formation de la prothrombine par une anti-vitamine K telle que le Dicoumarol, soit à une insuffisance cellulaire du foie par lésion dégénérative du parenchyme.

A quelle catégorie appartient l'hypoprothrombinémie de la maladie de Bouillaud ? Elle n'est certainement pas secondaire à un vice d'absorption de la vitamine K par absence de bile ; nous avons vu que la fonction biliaire était en règle générale peu touchée au cours du R. A. A. Elle est donc secondaire à une déficience de la synthèse hépatique.

Quelle est la part du médicament et celle de l'hépatite dans cette déficience ? C'est ce que nous allons maintenant envisager.

La plupart des auteurs anglo-saxons attribuent l'hypoprothrombinémie à la médication, *au salicylate*.

Le point de départ de leurs recherches est une expérience de LINK (réf. n° 7) portant sur les rats.

Chez les rats soumis à un régime pauvre en vitamine K, une dose unique de salicylate entraîne une chute momentanée de la prothrombine ; ce fait ne se produit pas si le régime contient suffisamment de vitamine K.

Pour LINK, le salicylate serait une véritable anti-vitamine K analogue au Dicoumarol, et ce chimiste soutient que c'est en se dégradant en acide salicylique que le Dicoumarol entraînerait l'hypoprothrombinémie.

MEYER et HOWARD (réf. n° 5) ont dosé la prothrombine chez 13 sujets atteints de R. A. A. qui reçurent 5 gr. 3 par jour d'acide acétylsalicylique.

Chez tous ils observèrent une chute de la prothrom-

bine à 50 % de la normale et un allongement du temps de coagulation (18 à 25 minutes).

La chute de la prothrombine apparaît dès le premier jour de l'administration ; elle est maxima le troisième ou le quatrième jour ; la prothrombine revient à la normale en deux jours après l'arrêt du traitement.

SHAPIRO et ses collaborateurs (réf. n° 6) ont confirmé ces travaux ; ils ont de plus prouvé que la vitamine K, administrée *per os* à la dose de un milligramme pour un gramme d'acide acétyl-salicylique injecté ou ingéré, protégeait la prothrombinémie ou ramenait à la normale un taux déjà abaissé ; ils incriminent l'action spoliatrice de l'acide salicylique sur les réserves glycogéniques hépatiques.

BUTT et ses collaborateurs (réf. n° 8), YORK et FISHER (réf. n° 14) ont constaté une chute de la prothrombinémie lorsque la salicylémie est maintenue au taux de 30 à 40 mgr. pour 100 cm³ de sang, par l'administration quotidienne de 10 gr. de salicylate de Na par jour.

Enfin, GLAZEBROOCK et COOKSON (réf. n° 13) confirment l'action hypoprothrombinémique des salicylates chez les sujets normaux et chez les rhumatisants ; ils vont même jusqu'à attribuer au retard de coagulation sanguine et à l'hypoprothrombinémie l'action heureuse des salicylates sur le R. A. A. ; l'hypoprothrombinémie diminuerait les effets nuisibles des réactions intra-cellulaires entre antigène et anti-corps tels que la libération de l'histamine et la perturbation des enzymes respiratoires.

Ces faits ne sont cependant pas admis par tous les auteurs ; c'est ainsi que BUTT et ses collaborateurs (réf. n° 8) n'ont jamais constaté d'hémorragies et n'ont

noté qu'une chute modérée de la prothrombine chez des sujets atteints d'endocardite rhumatismale non évolutives traités par le salicylate de soude à la dose de 10 gr. par jour ; ils affirment que le salicylate de soude, même à fortes doses, n'a aucune action toxique sur le parenchyme hépatique sain ; ils citent une expérience de HAUHLIK et de WETZEL d'après lesquels l'acide salicylique ne serait nullement modifié par le foie : chez les chiens, après intoxication phosphorée ayant entraîné une dégénérescence massive graisseuse du foie, la sécrétion urinaire d'acide salicylique est aussi rapide et aussi abondante que chez les chiens normaux.

Enfin BUTT, également, objecte à LINK qu'on n'a jamais pu déceler d'acide salicylique dans le sang de sujets atteints d'intoxication par le Dicoumarol.

LUTEMBACHER a utilisé pour doser la prothrombine la méthode de MEUNIER ; il a constaté que chez les non rhumatisants ou chez les rhumatisants en voie de guérison, sans hépatite et avec une galactopexie normale, le traitement salicylé n'amenait aucune modification de la prothrombinémie.

Il semble donc que le salicylate de soude ait une action déclenchante dans les syndromes hémorragiques du R. A. A., en amenant une chute de la prothrombine ; mais celle-ci n'atteint un taux critique (25 %) que lorsque le foie est lui-même déjà touché.

Il faut une *fragilité latente du foie* pour que le salicylate puisse amener une chute notable de la prothrombine.

En effet, il est remarquable de constater une altération hépatique préalable, par l'alcool, dans l'observation de DE GENNES (citée par LUTEMBACHER), par le palu-

disme, par un ictere catharral dans nos observations, au cours d'un grand nombre de syndromes hémorragiques, rhumatismaux.

Par ailleurs, les hémorragies ne compliquent qu'exceptionnellement les R. A. A. communs de l'adulte, mais surviennent au contraire plus volontiers dans les R. A. A. polyviscéraux graves où l'atteinte hépatique est presque constante.

L'épreuve de galactopexie provoquée pratiquée par LUTEMBACHER donne d'ailleurs toujours des résultats parallèles à ceux de la prothrombinémie ; ce dernier auteur établit un lien entre l'insuffisance de glycopexie et l'hypoprothrombinémie.

D'autre part, on peut voir survenir des hémorragies au cours de maladie de Bouillaud en dehors de tout traitement, et LUTEMBACHER a constaté des hypoprothrombinémies initiales au cours de R. A. A. évolutifs.

Enfin il est remarquable de constater qu'un traitement salicylé bien conduit fait disparaître l'hypoprothrombinémie au lieu de l'accroître, comme on pourrait le croire ; chez notre malade n° 2, aux mêmes doses de salicylate (6 gr. *per os* et 2 gr. *in v.*) ; nous avons vu apparaître des hémorragies à la phase aiguë de la maladie, tandis qu'à son déclin, le malade étant apyrétique, la prothrombine était revenue à la normale.

L'hépatite rhumatismale est donc une réalité, elle est la condition indispensable pour que se produise des hémorragies par hypoprothrombinémie à l'occasion d'une thérapeutique salicylée.

Pour LOEPER, l'hépatite provoquerait également les altérations sanguines et endothéliales et serait à l'origine d'une fragilité capillaire par hyperproduction de

bases aminées dérivant par décarboxylation des amino-acides accumulés dans le foie et non métabolisés ; c'est principalement à la tyramine et à l'histamine qu'il faut attribuer la fragilité capillaire.

VII. - La réaction de floculation à la céphaline-cholestérol dans la maladie de Bouillaud

On sait que ce test, décrit par HANGER, est idéal, car il n'est positif que chez des sujets qui présentent des processus destructifs évolutifs du parenchyme hépatique ; le degré de positivité est parallèle à la sévérité du dysfonctionnement.

KISSANE, FIDLER, CLARK (réf. n° 11) ont pratiqué cette réaction dans 137 cas de rhumatismes cardiaques :

— sur 137, 97 (72 %) présentaient un céphaline-cholestérol test positif ;

— sur ces 137 malades, 25 étaient en état de défaillance cardiaque, 89 % de ceux-ci présentaient un céphaline-cholestérol, test positif ;

— dans les cardiopathies compensées (111), 69 % des réactions étaient positives.

Il semble que le pourcentage de réactions de floculation positives ne dépende ni de la nature de la lésion valvulaire, ni de l'âge du malade, ni du stade évolutif de l'affection rhumatismale ; par ailleurs, il n'y a pas de corrélation bien précise entre le degré de sévérité du rhumatisme cardiaque et le degré de positivité de la réaction.

CHAPITRE III

ETUDE ANATOMIQUE

Les lésions de l'hépatite rhumatismale ont été étudiées par GRENET, par KLINGE et par LUTEMBACHER ; elles confirment les notions déjà acquises grâce à la clinique et à l'exploration fonctionnelle.

Chez les sujets décédés de maladie de Bouillaud en évolution on constate :

- une stase hépatique ;
- mais aussi : une réaction réticulo-histiocytaire intense qui signe le processus inflammatoire ;
- puis, plus tardivement, une dégénérescence graisseuse traduisant une incapacité pour le foie de métaboliser les acides gras.

1^o Les lésions de stase. — Ce sont les mêmes que dans les asystolies mécaniques ; les travées hépatiques sont aplaties par les capillaires qui sont turgescents ; les cellules périportales restent normales.

2^o La réaction réticulo-hystiocytaire. Elle se traduit par une congestion intense et diffuse du lobule hépatique et par une dilatation des sinusoides interlobu-

lares avec prolifération des cellules de Küpffer ; parfois à l'intérieur des vaisseaux on observe des coagulations fibrineuses avec agglutination des leucocytes, sans altération pariétale du vaisseau, donnant l'aspect du nodule d'Aschoff.

Ces lésions ne sont d'ailleurs pas localisées au foie ainsi que le souligne GRENET ; on les retrouve dans le rein sous forme de glomérulite endocapillaire, dans la pulpe splénique, dans le pancréas ; les altérations myocardiques et endocardiques sont du même type ; la maladie de Bouillaud est anatomiquement caractérisée par des *lésions mésenchymateuses diffuses*, s'extériorisant avant tout, outre les altérations inflammatoires de la substance conjonctive fondamentale, par des réactions du système réticulo-histiocytaire.

3^e La **dégénérescence graisseuse** cellulaire est la lésion dominante dans l'hépatite rhumatismale pour LUTEMBACHER ; elle est homogène ou localisée dans la zone sus-hépatique ou portale, ce qui donne au foie un aspect bigarré.

Les cellules sont remplies de fines gouttelettes ou de grosses vésicules claires. Au début le noyau subsiste, puis il disparaît et la cytolypse se produit.

Dans les formes graves, la dégénérescence intéresse la presque totalité du lobule ; il ne reste plus de cellules normales, renfermant du glycogène, que dans la région périportale.

Ces différents types de lésions s'associent dans des proportions variables suivant la forme clinique.

La recherche systématique du glycogène dans les cellules de foie rhumatismal ne semble pas avoir été

faite ; cette étude présenterait un intérêt primordial, car nous avons vu qu'en définitive c'est à une insuffisance de la glycogénogenèse qu'on pourrait ramener les accidents d'acidocétose ou d'hypoprothrombinémie.

CHAPITRE IV

ETUDE SYNTHETIQUE

Les grandes formes anatomo-cliniques

Ces différents symptômes, que nous avons analysés successivement avec leurs fondements physiopathologiques et anatomiques, se groupent en clinique en trois grands types.

1° **L'hépatite latente :**

- elle est fréquente ;
- seul le laboratoire apporte la preuve de l'atteinte hépatique : épreuve de galactopexie avec concentration proximale élevée (type hépatite aiguë) ;
- chute modérée de la prothrombine ;
- céphaline cholestérol test positif ;
- la maladie rhumatismale paraît être seule en cause ;
- la cure salicylée est formellement indiquée ; elle amène en général la rétrocession des signes biologiques en guérissant l'hépatite ;
- il est bon cependant de surveiller ces trois tests

au cours de la cure salicylée, celle-ci pouvant entraîner une acétonurie ou des hémorragies, qui disparaîtront avec la réduction de la dose ;

— les constatations anatomiques dans cette forme sont rares : il semble que les lésions réticulo-histiocytaires, mésenchymateuses en soient la marque, ou qu'il s'agisse simplement d'un déséquilibre fonctionnel ; les lésions sont dans tous les cas réversibles et cette forme d'hépatite guérit sans séquelles.

2° L'insuffisance hépatique déclenchée par la cure salicylée. — Vers le troisième ou quatrième jour d'un traitement salicylé intensif, parfois efficace sur la pyrexie, apparaissent brutalement :

— des signes d'intolérance au médicament : nausées, œdème de la face, plus rarement érythème ;

— des vomissements, une somnolence ou une excitation psychomotrice anormales ;

— des hémorragies : épistaxis habituellement, purpura.

Le syndrome biologique signe l'atteinte hépatique :

— présence d'acétone dans les urines et chute de la réserve alcaline ;

— galactosurie provoquée avec concentrations élevées dans les premiers échantillons ;

— hypoprothrombinémie notable : moins de 20 % de la normale.

Les syndromes acidosique et hémorragique peuvent être isolés ou associés :

— une hépatite avec lésions étendues de dégénérescence graisseuse et l'action hépatotoxique du salicylate avec disparition du glycogène doivent être incriminés.

La mort peut survenir chez un sujet taré (alcoolique, diabétique) ; mais, traitées précocément, ces formes guérissent habituellement sans séquelles.

3^o **L'hépatite des formes malignes de maladie de Bouillaud.** — Elle se manifeste, chez un jeune enfant, en asystolie fébrile, et présentant des localisations viscérales multiples de R. A. A. : pancardite, cortico-pleurite, néphrite, par :

— une hépatomégalie ;

— une agitation, une anxiété, une dyspnée *sine materia* extrême ;

— parfois par des hémorragies.

Avant tout traitement salicylé, la réserve alcaline est au-dessous de la normale, l'hypoprothrombinémie notable, la galactosurie provoquée nettement anormale se fait suivant une « courbe en échelons ».

Deux facteurs essentiels ajoutent leurs effets : la stase secondaire à la myocardite, la dégénérescence graisseuse hépatique liée à l'infection rhumatismale ; de plus, l'appauvrissement en glycogène du foie a un retentissement fâcheux sur le myocarde dont la nutrition est compromise.

Le pronostic est d'une sévérité extrême.

CHAPITRE V

TRAITEMENT des maladies de Bouillaud compliquées d'hépatite

Chez les malades atteints de polyarthrites simples sans localisation viscérale autre qu'une endocardite et dont le foie est intact, la tolérance de l'organisme au salicylate est remarquable ; le traitement peut être mené sans incidents à des doses suffisantes, amenant la guérison en quelques semaines.

Au contraire, l'existence d'une hépatite rhumatismale pose un dilemme thérapeutique souvent difficile à résoudre et dont les éléments sont les suivants :

— d'une part, seul le salicylate, médicament quasi spécifique de la maladie de Bouillaud, est susceptible de faire rétrocéder les déterminations viscérales du R. A. A., au premier plan desquelles il faut mettre l'endomyocardite et l'hépatite.

— d'autre part, cette thérapeutique accroît les troubles du métabolisme glucidique, fait apparaître une acidose,

exagère une hypoprothrombinémie latente lorsque le foie est fragilisé par la maladie.

La conduite à tenir ne sera donc pas simple et univoque : elle variera essentiellement suivant la gravité et les manifestations de l'hépatite.

Nous nous servirons pour sérier les indications de notre classification des formes anatomo-cliniques, qui nous paraît répondre à la réalité des faits en pratique.

1^o *Il s'agit d'une hépatite latente*, révélée avant tout traitement, ou en cours de traitement, par une galactosurie provoquée ou par une hypoprothrombinémie modérée.

Dans ce cas les possibilités de couplage du salicylate au soufre, à l'acide glycuronique, au glycocolle sont diminuées ; or, ces processus assurent l'élimination du salicylate, mais diminuent son activité en le neutralisant.

Il en résulte que de fortes doses de salicylate, surtout lorsqu'elles sont administrées par voie buccale, amènent une spoliation considérable du glycogène hépatique ; d'autre part, toujours dans le cas d'hépatite, de faibles doses de salicylate permettent d'obtenir rapidement une concentration efficace de salicylate dans le sang.

Pratiquement, en présence d'une hépatite latente au cours d'une maladie de Bouillaud :

a) On veillera à administrer une ration alimentaire riche en glucides afin de favoriser la glycogénogenèse ; on pourra y associer du glycocolle qui protégera les réserves glycogéniques ; •

b) Les doses de salicylate seront réduites : 3 à 4 gr. suffisent dans ces cas, mais à condition de les adminis-

trer par voie veineuse et en fractionnant les doses, ce qui présente l'avantage d'obtenir des salicylémies élevées, tout en épargnant les réserves de glycogène hépatique ;

c) D'autres médications pourront être associées au salicylate de soude ou substituées à celui-ci en cas d'intolérance marquée :

— *L'antypirine* est mieux tolérée que le salicylate au cours de l'hépatite ; elle est utilisée aux doses de 2 à 3 gr. par vingt-quatre heures, par voie veineuse de préférence, par injections de 1 gr. à 1 gr. 250 de solution diluée au 1/20 ;

— Surtout les *salicyl-sulfates* : dérivés de l'acide salicyl-sulfurique, sont préconisés par LOEPER ; ces esters du salicylate atténuent par le soufre qu'ils apportent, les effets acidifiants du salicylate ; ils sont moins toxiques que le salicylate de soude pour le foie, la sulfo-conjugaison étant facilitée ; ils sont administrés sous forme de solution injectable par voie veineuse ou absorbables par voie digestive aux doses de 4 à 6 gr. ;

d) Enfin il sera utile dans de telles circonstances, et en présence d'une hypoprothrombinémie, même sans hémorragie, d'administrer la vitamine K à titre préventif ainsi que le conseille SHAPIRO, à la dose de un milligramme par gramme de salicylate ; on verra ainsi le taux de prothrombine remonter rapidement à la normale, et la cure salicylée pourra être poursuivie sans crainte d'accidents hémorragiques.

2° On se trouve en **présence d'accidents d'acidocétose ou hémorragiques déclenchés manifestement par le**

salicylate de soude. Il est prudent de réduire momentanément les doses de salicylate.

— *En cas d'acidocétose : l'insuline* à la dose de 5 à 15 unités par jour associée à 100 à 200 gr. de glucose par jour, en plus d'un régime normal est la médication essentielle avec le bicarbonate de soude injectable ; par la suite le salicylate et bicarbonate de soude seront toujours administrés conjointement ; mais il faut savoir que le bicarbonate de Na bloque l'ion salicylé et diminue son activité.

— La cure salicylée sera reprise à doses fractionnées progressivement croissantes, par voie veineuse dès disparition de l'acétone des urines et retour de la réserve alcaline à la normale.

En cas de *syndrome hémorragique grave* la vitamine K sera injectée à doses massives : 100 à 200 milligrammes par voie intra-veineuse (vitamine K hydro-soluble) ou intra-musculaire, associée à une transfusion en cas d'anémie marquée.

On voit ainsi s'arrêter rapidement des épistaxis, qui n'avaient cédé à aucune thérapeutique locale.

L'antipyrine qui accroît la coagulabilité sanguine peut être substituée au salicylate de Na au cours de cette période ; la salicylothérapie sous le couvert de la vitamine K sera reprise dès que le taux de prothrombine sanguine sera revenu à la normale.

3° *En présence d'une forme maligne* du R. A. A., où les lésions dégénératives du foie sont particulièrement importantes, la thérapeutique est d'une difficulté extrême en raison de la multiplicité habituelle des déterminations viscérales.

Un traitement salicylé énergique peut seul agir

sur la myocardite évolutive qui est mal influencée par les toni-cardiaques.

L'hépatite peut être elle-même aggravée par la cure salicylée, les réserves glycogéniques du foie et aussi du myocarde vont fondre ; l'acidose par défaut de détoxication hépatique guette le malade.

Pour rompre ce cercle vicieux, il faut renoncer à la voie buccale et aux doses fortes de salicylate (ne pas dépasser 4 gr.) ; fractionner les doses, et pratiquer 3 à 4 injections intra-veineuses par jour ; ces faibles doses suffisent car elles ne subissent pas d'inactivation par un foie déficient. Les salicyl-sulfates paraissent être particulièrement indiqués dans ces cas de formes malignes.

On ajoutera l'insuline-glucose qui accroît la tolérance au salicylate et qui permet la régénération du glucose hépatique et myocardique, et l'ouabaine qui réduira la stase hépatique.

Tout en surveillant étroitement l'apparition de l'acétone urinaire et une chute de la réserve alcaline, on pourra accroître progressivement les doses de salicylate et amener parfois une amélioration.

Conclusions

L'hépatite rhumatismale est une réalité.

Elle se manifeste rarement, et seulement dans les formes malignes, par une hépatomégalie.

Ce sont les syndromes hémorragiques et acido-cétosiques qui l'objectivent en cours de traitement salicylé, mais parfois aussi avant toute thérapeutique.

Les *épreuves de laboratoire* qui peuvent déceler l'hépatite avant l'extériorisation de signes cliniques sont :

- l'épreuve de galactosurie provoquée ;
- la recherche des corps cétoniques dans les urines par la réaction de LEGAL ;
- le dosage de la prothrombine sanguine par la méthode de Quick ;
- le céphaline-cholestérol test de HANGER.

Ces épreuves méritent d'être étudiées avant toute thérapeutique salicylée et au cours de la cure salicylée ; elles permettent de dépister précocément l'hépatite et les troubles constatés motiveront l'association au salicylate d'autres moyens thérapeutiques qui préviendront les accidents.

Ainsi les *fonctions du foie* qui sont électivement touchées au cours du rhumatisme articulaire aigu sont les fonctions glycogéniques, anticélosique et sanguine.

La fonction biliaire est rarement altérée, et les troubles du métabolisme hydrique ne paraissent pas relever de l'hépatite au cours de la maladie de Bouillaud.

Les lésions inflammatoires, réticulo-histiocytaires puis dégénératives du foie souvent associées à des lésions de stase, sont des preuves indiscutables en faveur de la réalité de l'hépatite rhumatismale.

La thérapeutique des rhumatismes articulaires aigus compliqués d'hépatite est difficile en raison de l'action agressive du salicylate sur le foie.

La cure salicylée devra cependant être toujours maintenue, car seule elle est susceptible de faire regresser les lésions rhumatismales viscérales.

Dans de telles circonstances, les doses de salicylate seront réduites, l'arrêt du traitement salicylé ne nous paraît de mise que dans les syndromes hémorragiques et acido-célosiques graves.

la voie veineuse sera préférée à la voie digestive pour l'administration du salicylate ;

- les salicyl-sulfates pourront être utilisés parce qu'ils sont mieux tolérés par un foie déjà altéré ;

— en présence d'acidocétose, l'association de bicarbonate et de la cure insuline glucose à la salicylothérapie est indiquée ;

— en cas d'hémorragies l'indication majeure est l'administration de doses massives de vitamine K, qui amènera un arrêt spectaculaire des hémorragies et permettra de poursuivre la cure salicylée.

BIBLIOGRAPHIE

1. 1934. GRENET. — Contribution à l'étude des formes malignes de la maladie rhumatismale chez l'enfant. *Thèse Paris*, n° 489.
2. 1937. KREMAR. — L'affection du foie dans le rhumatisme aigu de l'enfant. *Revue du Rhumatisme*, juillet 1937, p. 690.
3. 1939. GRENET. — Formes mortelles des cardiopathies rhumatismales chez les enfants. *Thèse Paris*, n° 518.
4. 1940. SAUBESTY. — Les hémorragies dans le traitement du R. A. A. par le salicylate de soude. *Thèse Lyon*.
5. 1943. MEYER, HOWARD, BÉRYL. — Production d'hypoprothrombinémie et d'hypocoagulabilité du sang par le salicylate de soude. *Proceeding Soc. exper. Biol. and medical*, juin 1943.
6. 1943. SHAPIRO. — De l'effet hypoprothrombinémique du salicylate chez l'homme. *Studies on Prothrombin. Proceeding Soc. exp. Biol. and medical*, juin 1943.
7. 1943. LINK et Collaborateurs. — Etudes sur le syndrome hémorragique hypoprothrombinémique entraîné chez les rats par l'acide salicylique. *Journal biol. chemistry*, février 1943, p. 463-474.
8. 1945. BUTT et Collaborateurs. — De l'effet physiologique du salicylate de soude chez l'homme avec référence sur le taux de la prothrombine sanguine et sur l'atteinte du parenchyme hépatique. *J. A. M. A.*, n° 128, p. 1195-1200, 25 août 1945.
9. 1945. MERCKLEN, SALLET, GROSNIER. — Accidents de l'acidocétose salicylée rendant toute thérapeutique salicylée impossible. *Bull. Mém. Soc. m'd. Hôp. de Paris*, n° 61, pp. 89-91, 1945.
10. 1945. SABLE. — Revue de littérature et de clinique se rapportant aux réactions toxiques consécutives à la salicylothérapie. *Canadian R. A. S.*, n° 52, pp. 153-159-194.

11. 1947. KISSANE et Collaborateurs. — Dysfonctionnement hépatique dans le rhumatisme cardiaque. *American journal Philadelphie*, n° 213, avril 1947, pp. 385-512.
 12. 1947. ERGANIAN et Collaborateurs. — Intoxication salicylée du nourrisson et des jeunes enfants. *Journal of Pediatrics*, 30, n° 2, pp. 129-145, 1947.
 13. 1947. GLAZEBROOCK et COOKSON. — Salicylate et rhumatisme. *Edimbourg medical journal*, avril-mai 1947.
 14. 1947. YORK et HISCHER. — Volume plasmatique chez des sujets rhumatisants pendant leur traitement salicylé. *New England Journal of Medicine*, Boston, 1947, pp. 465-500.
 15. 1947. LUTEMBACHER. — L'équilibre histamino-tyramine et l'hépatomégalie des cardiaques. Action de la tyramine sur le myocarde. *Le Médecin français*, Paris, n° 7, 14-25 juillet 1947, pp. 205-220.
 16. 1947. LUTEMBACHER. — Le rhumatisme articulaire aigu. 1947.
 17. 1948. LOEPER, VARAY, COTTET et J. LOEPER. — La réserve alcaline dans les maladies du foie. *Revue du Foie*, janvier-février 1948, t. VII, n° 1.
 18. 1948. LOEPER. — Le test salicylé dans les affections du foie. *Académie de Médecine*, séance du 6 avril 1948.
 19. 1948. MEERSMAN. — L'insuffisance de la fonction protidique du foie et ses incidences sur l'équilibre acide-base. Signification de l'ammoniurie et le coefficient de Maillard. *Quatrième Congrès de l'Association d'études pathologiques du foie et de la nutrition*, Vichy, 13-14-17 septembre 1947 et in *Semaine des Hôpitaux*, Paris, 30 mars 1948.
 20. 1948. M. JANBON, L. BERTRAND et P. IZARN. — Les accidents hémorragiques de la maladie de Bouillaud traitée par le salicylate de soude. *Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc médit.*, séance du 20 février 1948.
-

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

L'Hépatite Rhumatismale

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression

Montpellier, le 15 juillet 1948.

Le Professeur,
M. JANBON

VU :

Montpellier, le 15 juillet 1948.

Le Doyen,

G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 15 juillet 1948.

le Recteur,
GUILLON

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



